

複数ウイルス株に対する体液性免疫モデルの大域安定性

岡山大学・環境学研究科 井上 徹 (Toru Inoue)

Graduate School of Environmental Science

Okayama University

岡山大学・環境学研究科 梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)

Graduate School of Environmental Science

Okayama University

岡山大学・環境学研究科 佐々木 徹 (Toru Sasaki)

Graduate School of Environmental Science

Okayama University

1 序論

人間の体内における感染症のダイナミクスは常微分方程式を用いたモデルによって記述することができる。モデルを数学的に解析し、体内における感染症のダイナミクスを調べた研究が多く発表されている。その中でも平衡点の安定性について調べられた研究は、病気がどのような状態に収束するのかを調べる上で重要な役割を果たしている。大域安定性を示すことができれば、より広範囲の初期値に対して平衡点へ収束することを示すことができる。

Korobeinikov [3] は Nowak-Bangham [5] が提示した 3 変数のモデルに対し、Lyapunov 関数を構成して平衡点の大域安定性を調べた。また Pang-Wang-Wang [6] は Nowak-Bangham [5] で提示されたモデルや Murase-Kajiwara-Sasaki [4] の吸収効果を無視したモデルの大域安定性について調べている。Iwasa-Michor-Nowak [1] では Regoes-Wodarz-Nowak [7] で提示されたモデルを用いて、複数のウイルス株がいる状況を考えたモデルを解析し、細胞毒性の免疫のモデルに対して大域安定性を示している。また Wang-Wang-Liu [9] においては、Lytic な免疫と Nonlytic な免疫の両方を含むモデルを提示し、パラメータについての複雑な条件のもとで、大域安定性を証明している。

本稿では、体内における病原体と体液性免疫の間の相互作用を記述した、未感染細胞、感染細胞、ウイルス株、免疫細胞の 4 変数の項を含むモデルを数学的な観点から解析している。最初にウイルス株が 1 つのみの状況のダイナミクスを記述したモデルについて調べている。その後提示している 2 つのモデルにおいては、複数のウイルス株が存在する状況を考えている。複数のウイルス株が存在する状況を考えたこれら 2 つのモデルは、それぞれ免疫活性化の項が異なっている。これらすべてのモデルにおいて、Lyapunov 関数を構成し病気の状態を表す平衡点の大域安定性を証明している。

複数のウイルス株が存在する状況において、免疫細胞の変数を明示的に含んでいないモデルでは、基礎再生産率が最も高いウイルス株のみが平衡点で生存することができる。一方、本稿で提示している免疫細胞の変数を明示的に含むモデルにおいては、複数のウイルス株が平衡点で共存可能である。

2 Single strain model: Model 1

まず, 病原体と体液性免疫の相互作用を記述した基本的なモデルを考える. ここではウイルス株が1種のみ存在する状況を考えている. モデルを次の方程式で与える.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay, \\ \frac{dv}{dt} &= ky - uv - pvz, \\ \frac{dz}{dt} &= qv - dz.\end{aligned}\tag{1}$$

ここで x は未感染細胞, y は感染細胞, v はウイルス, z は免疫細胞の数を表している. このモデルでは, 免疫活性化の項は, ウイルス量に比例して増加する.

ウイルスの基礎再生産率 R_0 は次のように表される.

$$R_0 = \frac{\lambda\beta k}{mau}$$

このシステムにおいては, 2つの平衡点 Disease-free steady state $X_0(\lambda/m, 0, 0, 0)$ と Disease steady state $X_1(x, y, v, z)$, がある. ここで

$$\begin{aligned}x &= \frac{a(du\beta - mpq) + \sqrt{a^2(du\beta - mpq)^2 + 4adkpg\lambda\beta^2}}{2dk\beta^2}, \\ v &= \frac{\lambda}{\beta x} - \frac{m}{\beta}, \\ y &= \frac{\beta x}{a} \left(\frac{\lambda}{\beta x} - \frac{m}{\beta} \right), \\ z &= \frac{q}{d} \left(\frac{\lambda}{\beta x} - \frac{m}{\beta} \right)\end{aligned}$$

である. X_0 のヤコビ行列を考えることにより次のことがわかる. $R_0 < 1$ であれば Disease-free steady state X_0 は局所漸近安定であり, X_1 は第一象限に存在しない. $R_0 > 1$ であれば Disease steady state X_1 は第一象限に存在し, X_0 は不安定となる.

Lyapunov 関数を構成し, Disease steady state X_1 の安定性について調べる. 関数 V を次のように定義する.

$$\frac{dV}{dt} = x' - \frac{x}{x}x' + y' - \frac{y}{y}y' + \frac{a}{k}v' - \frac{v}{v}v' + \frac{p}{q}(z - z)z'$$

微分方程式 (1) に沿った関数 V の微分を計算し整理することで

$$\frac{dV}{dt} = mx \left(2 - \frac{x}{x} - \frac{x}{x} \right) + ay \left(3 - \frac{x}{x} - \frac{v}{vy} - \frac{y}{x} \frac{xv}{vy} \right) - \frac{adp}{kq}(z - z)^2$$

が得られる. 相加相乗平均不等式により $dV/dt \leq 0$ であることが示される. さらにラサールの不変原理 (Smith-Waltman [8]) を用いた議論により, Disease steady state X_1 は第一象限で大域漸近安定であることがわかる.

3 Multiple strain model: Model 2

この節では複数のウイルス株が存在する場合について調べる。モデルを次の方程式で与える。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \sum_{i=1}^n \beta_i x v_i, \\ \frac{dy_i}{dt} &= \beta_i x v_i - a_i y_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= k_i y_i - u_i v_i - p_i v_i z_i, \\ \frac{dz_i}{dt} &= q_i v_i - d_i z_i.\end{aligned}\tag{2}$$

ここで x は未感染細胞, y_i はウイルス株 i に感染した細胞, v_i はウイルス株 i の個数を表す。 z_i はウイルス株 i に特異的な免疫細胞の個数または強さを表す。このモデルにおいても, 免疫活性化の項は, 対応する株のウイルス量に比例して増加する。

ウイルス株 i の基礎再生産率 R_0^i は次のように表される。

$$R_0^i = \frac{\lambda \beta_i k_i}{m a_i u_i}$$

ここで x, y_i, v_i, z_i をそれぞれ平衡点における未感染細胞, 感染細胞, ウイルス株, 免疫細胞の個数とする。次の条件

$$R_0^1, R_0^2, \dots, R_0^j > \frac{\lambda}{mx} \geq R_0^{j+1}, R_0^{j+2}, \dots, R_0^n\tag{3}$$

が成り立つとき

$$\begin{cases} y_i, v_i, z_i > 0 & (i = 1, 2, \dots, j), \\ y_i, v_i, z_i = 0 & (i = j+1, j+2, \dots, n), \end{cases}$$

となるような平衡点が存在する。この平衡点の大域安定性について Lyapunov 関数を構成して調べる。

関数 V を次のように定義する。

$$\begin{aligned}V &= x - x \log x + \sum_{i=1}^j y_i - y_i \log y_i + \frac{a_i}{k_i} \left\{ v_i - v_i \log v_i + \frac{p_i}{2q_i} (z_i - z_i^*)^2 \right\} \\ &\quad + \sum_{i=j+1}^n y_i + \frac{a_i}{k_i} \left(v_i + \frac{p_i}{2q_i} z_i^2 \right)\end{aligned}$$

微分方程式 (2) に沿った関数 V の微分を計算し整理することで

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= 2mx - mx - \frac{m(x)^2}{x} + \sum_{i=1}^j a_i y_i \left(3 - \frac{x}{x} - \frac{v_i y_i}{v_i y_i} - \frac{y_i x v_i}{x v_i y_i} \right) \\ &\quad + \sum_{i=j+1}^n \beta_i \left(x - \frac{a_i u_i}{\beta_i k_i} \right) v_i - \frac{a_i d_i p_i}{k_i q_i} z_i^2\end{aligned}$$

が得られる。相加相乗平均不等式, (3) 式, $v_i \geq 0$ により, $dV/dt \leq 0$ となることがわかる。またラサールの不変原理を用いた議論により, 考えている平衡点は第一象限内で大域漸近安定であることが示される。

4 Multiple strain model: Model 3

この節では前節と同様, 複数のウイルス株が存在する状況を考える。モデルを次の方程式で与える。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \sum_{i=1}^n \beta_i x v_i, \\ \frac{dy_i}{dt} &= \beta_i x v_i - a_i y_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= k_i y_i - u_i v_i - p_i v_i z_i, \\ \frac{dz_i}{dt} &= q_i v_i z_i - d_i z_i. \end{aligned} \quad (4)$$

このモデルにおいては免疫活性化の項が前節までのモデルとは異なり, ウイルス株と免疫細胞の個数に比例する割合で増加する形になっている。

次の条件

$$R_0^1, R_0^2, \dots, R_0^{j-1} > R_0^j = \frac{\lambda}{mx} > R_0^{j+1}, R_0^{j+2}, \dots, R_0^n \quad (5)$$

が成り立つと仮定する。Iwasa-Michor-Nowak [1, 2] に従うと

$$\begin{cases} y_i, v_i, z_i > 0 & (i = 1, 2, \dots, j-1), \\ y_i, v_i > 0, z_i = 0 & (i = j), \\ y_i, v_i, z_i = 0 & (i = j+1, j+2, \dots, n), \end{cases}$$

となるような平衡点が存在することがわかる。この平衡点の大域安定性を調べる。

関数 V を次のように定義する。

$$\begin{aligned} V &= x - x \log x + \sum_{i=1}^{j-1} y_i - y_i \log y_i + \frac{a_i}{k_i} \left\{ v_i - v_i \log v_i + \frac{p_i}{q_i} (z_i - z_i \log z_i) \right\} \\ &\quad + y_j - y_j \log y_j + \frac{a_j}{k_j} \left\{ v_j - v_j \log v_j + \frac{p_j}{q_j} z_j \right\} \\ &\quad + \sum_{i=j+1}^n y_i + \frac{a_i}{k_i} \left(v_i + \frac{p_i}{q_i} z_i \right). \end{aligned}$$

微分方程式 (4) に沿った関数 V の微分を計算し整理することで

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = & mx \left(2 - \frac{x}{x} - \frac{x}{x} \right) + \sum_{i=1}^{j-1} a_i y_i \left(3 - \frac{x}{x} - \frac{v_i y_i}{v_i y_i} - \frac{y_i x v_i}{x v_i y_i} \right) \\ & + a_j y_j \left(3 - \frac{x}{x} - \frac{v_j y_j}{v_j y_j} - \frac{y_j x v_j}{x v_j y_j} \right) \\ & + \sum_{i=j+1}^n \left(\beta_i x - \frac{a_i u_i}{k_i} \right) v_i - \frac{a_i p_i d_i}{k_i q_i} z_i \end{aligned}$$

が得られる。相加相乗平均不等式, (5) 式, $v_i \geq 0$ により, $dV/dt \leq 0$ となることがわかる。またラサールの不変原理を用いた議論により考えている平衡点は大域漸近安定であることが示される。

5 考察

本稿では病原体と免疫細胞の相互作用を調べるために体液性免疫を含むモデルを数学的に解析した。ここで提示したすべてのモデルにおいて, 平衡点の大域安定性を示すことができた。

免疫細胞の項を明示的に含んでいないモデルにおいては, 基礎再生産率が最も高いウイルス株のみが平衡点で生き残ることができた。これは共通の資源, すなわち未感染細胞を争うウイルス株間での競争の結果, 最も高い基礎再生産率をもつウイルス株のみが生存できたものと考えられる。一方, 免疫細胞の項を明確にモデルに取り込んでいる我々の2つのモデルにおいては, 平衡点で複数のウイルス株が共存することができた。これは免疫細胞がウイルス間での競争を抑制したため, 複数のウイルス株が共存できたものと思われる。

参考文献

- [1] Y. Iwasa, F. Michor, and M.A. Nowak, *Some Basic Properties of Immune Selection*, J. Theor. Biol., 229 (2004) 179-188.
- [2] Y. Iwasa, F. Michor, and M.A. Nowak, *Virus Evolution within Patients Increases Pathogenicity*, J. Theor. Biol., 232 (2005) 17-26.
- [3] A. Korobeinikov, *Global Properties of Basic Virus Dynamics Models*, Bull. Math. Biol., 66 (2004) 879-883.
- [4] A. Murase, T. Sasaki, and T. Kajiwara, *Stability Analysis of Pathogen-Immune Interaction Dynamics*, J. Math. Biol., 51 (2005) 247-267.
- [5] M.A. Nowak and C.R.M. Bangham, *Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses*, Science, 272 (1996) 74-79.

- [6] H. Pang, W. Wang, and K. Wang, *Global Properties of Virus Dynamics with CTL Response*, J. Southwest China Normal Univ, 30 (2005) 797-799.
- [7] R.R. Regoes, D. Wodarz, and M.A. Nowak, *Virus Dynamics: The Effect of Target Cell Limitation and Immune Responses on Virus Evolution*, J. Theor. Biol., 191 (1998) 451-462.
- [8] H.L. Smith and P. Waltman, *The Theory of the Chemostat, Dynamics of Microbial Competition*, (1995) 28-30.
- [9] K. Wang, W. Wang, and X. Liu, *Global Stability in A Viral Infection Model with Lytic and Nonlytic Immune Responses*, Computers and Mathematics with Applications, 51 (2006) 1593-1610.